

(新聞発表用)

1	販売名	ノルディトロピン S 注 5mg ノルディトロピン S 注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg
2	一般名	ソマトロピン (遺伝子組換え)
3	申請者名	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
4	成分・分量	<ul style="list-style-type: none"> ・ノルディトロピン S 注 5mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 5mg 含有 ・ノルディトロピン S 注 10mg、ノルディトロピン ノルディフレックス注 10mg 1 カートリッジまたは 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 10mg 含有 ・ノルディトロピン ノルディフレックス注 15mg 1 筒 1.5mL 中、ソマトロピン (遺伝子組換え) を 15mg 含有
5	用法・用量	<p>(ノルディトロピン S 注 5mg, 10mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として0.175mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 通常 1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.35mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。 ・成人成長ホルモン分泌不全症 (重症に限る) 通常開始用量として、1 週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン (遺伝子組換え) として 0.021mg を 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて 1 週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1 週間に 6～7 回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1 日量として 1mg を超えないこと。 ・骨端線閉鎖を伴わない SGA (small-for-gestational age) 性低身長症

		<p><u>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mg を6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。</u></p> <p>(ノルディトロピン ノルディフレックス注 5mg, 10mg, 15mg)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。 ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を6～7回に分けて皮下に注射する。 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として 0.35mg を6～7回に分けて皮下に注射する。 ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） 通常開始用量として、1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mg を6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重 kg 当たり 0.084mg を上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。 ・骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症 <u>通常1週間に体重 kg 当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23 mg を6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重 kg 当たり 0.47mg まで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。</u> <p>(下線部は今回追加)</p>
6	<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症 ・骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長 ・骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長 ・成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る） ・骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症 <p>(下線部は今回追加)</p>

(案)

ノルデイトロピン®S注5mg
ノルデイトロピン®S注10mg

処方せん医薬品^(※)

製 剤	ノルデイトロピン S注5 mg	ノルデイトロピン S注10mg
承認番号	21200AMY00082000	21200AMY00083000
薬 価 収 載	2000年7月	
販 売 開 始	2000年7月	
効 能 追 加	YYYY年MM月	
再 審 査 結 果	2004年3月	

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯 法：2～8℃に遮光して保存すること
使用期限：2年（外箱及びカートリッジに表示の使用期限内に使用すること）
注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 糖尿病患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1カートリッジ（1.5 mL）中

		ノルデイトロピン S注5mg	ノルデイトロピン S注10mg
有効成分	ソマトロピン （遺伝子組換え）	5 mg	10 mg
添加物	D-マンニトール	60 mg	60 mg
	L-ヒスチジン	1.0 mg	1.0 mg
	フェノール	4.5 mg	4.5 mg
	ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5 mg	4.5 mg
	識別（カラーキャップの色）	黄色	青色
剤形・性状	注射剤 本剤は無色澄明の液である。		
pH	6.0～6.3		
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	0.8～1.1		

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間に6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わ	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン

いSGA （small-for-gestational age）性低身長症	（遺伝子組換え）として0.23 mgを6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて、専用の医薬品ペン型注入器を用いて皮下に注射する。
--	--

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- 下垂性小人症
本剤の下垂性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）への適用は、厚生省特定疾患間脳下垂機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
- ターナー症候群における低身長
(1)ターナー症候群における低身長への適用基準
染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の〔標準値-2SD〕以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。
(2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$
ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
- 軟骨異栄養症における低身長
(1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準
現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-3SD〕以下である場合。
(2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準
1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
1)成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$
- 成人成長ホルモン分泌不全症
本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。
重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準
(1)小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて 3ng/mL 以

下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン (あるいは成長ホルモン単独) の分泌低下がある患者で、かつ1種類 (成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類) の成長ホルモン分泌刺激試験における血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下) であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下 (GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下) であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清 (血漿) 成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

5. SGA性低身長症

(1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1)出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の〔標準値-2SD〕未満であること。
なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の〔標準値-2.5SD〕未満
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0.5D未満

3) 出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2)SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

1)成長速度 $\geq 4\text{cm}/\text{年}$

2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が $1.0\text{cm}/\text{年}$ 以上の場合。

3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目	$\geq 2.0\text{ cm}/\text{年}$
3年目以降	$\geq 1.0\text{ cm}/\text{年}$

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 成人成長ホルモン分泌不全症

(1)本剤の投与量は、血清IGF-I濃度を参照して調整すること。血清IGF-I濃度は投与開始後24週目までは4週間に1回、それ以降は12週から24週間に1回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清IGF-I濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。

(2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清IGF-I濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清

IGF-I濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

2. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 Δ 身長SDスコア、低身長の程度等を考慮して総合的に判断すること (日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと)。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1)脳腫瘍 (頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等) による下垂体性小人症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者 [成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。]
- (2)心疾患、腎疾患のある患者 [ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。]
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者 [本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。]

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清IGF-I濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。「禁忌」「4(1)重大な副作用」の項参照
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

[併用注意]併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状	機序
糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇下垂体性小人症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) において、1,265例中63例 (4.9%) に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査 (再審査終了時点) において、231例中41例 (17.7%) に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異栄養症における低身長

承認時までの臨床試験 (59例) において、副作用 (臨床

検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。

主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **〇脚の悪化**(頻度不明): 〇脚を合併した軟骨異栄養症患者に本剤を投与したところ、〇脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **けいれん**(頻度不明): けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **甲状腺機能亢進症**(頻度不明): 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **ネフローゼ症候群**(頻度不明): ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) **糖尿病**(頻度不明): 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^(注1)	そう痒(症)、発疹(麻疹疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下 ^(注2) 、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症 ^(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐、	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙攣、側弯症等の脊柱変形の進行	有痛性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭二り症、大腿骨骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	関節硬直 ^(注4)
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍磨等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐 ^(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。

(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4) 外国のみで報告

(注5) 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある¹⁾。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) その他

- 1) ノルディトロピンS注5mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン5であり、ノルディトロピンS注10mg専用の医薬品ペン型注入器はノルディペン10である。それぞれ専用の医薬品ペン型注入器、並びにJIS T 3226-2に適合するJISA形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。他の注射器を用いて使用してはならない。
また、使用済みのカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
[専用の医薬品ペン型注入器の品質はペンニードルを使用して確認している。]
- 2) 本剤の使用にあたっては必ず専用の医薬品ペン型注入器(ノルディペン5・ノルディペン10)の使用説明書を読むこと。
- 3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。
- 4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。
- 5) 1本のカートリッジを複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

- (1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。
- (2) ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- (3) 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清IGF-I濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清IGF-I濃度をモニタリングすること。
- (4) 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。

(5) ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg) を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである (外国試験)³⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値,SD)	Tmax(hr) (中央値,SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値,CV)
ノルディトロピン S注5mg	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピン S注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算した。

(ペン用ノルディトロピン注射用4I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算した。

(ノルディトロピン注射用4I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヵ月未満の例で1年間の身長伸びに換算した。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 I.U.又はノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異常症における低身長

(ノルディトロピン注射用12I.U.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 比較対照試験

GH 分泌刺激試験により GH 頂値が 3ng/mL 未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値 ±SD)	24 週後 (平均値 ±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値 ±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化率	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度を参照して用量を調整

-固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD スコア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

5. SGA性低身長症

1) 比較対照試験

SGA 性低身長小児を対象に 0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当) 又は 0.067 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当) を 208 週間皮下投与した。

1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52 週後	104 週後	208 週後
Δ身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)	1.08±0.09 (n=30)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群 (n=15)	0.08±0.08 (n=15)	=	=

最小二乗平均±SE

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速度 SD スコア	0.23 mg/kg/週 (n=33)	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週 (n=34)	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ソマトロピン (遺伝子組換え) [命名法: JAN]

somatropin (genetical recombination) [命名法: JAN]

化学名: ヒト成長ホルモン (遺伝子組換え)

Growth Hormone Human (genetical recombination)

分子式: C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量: 22,125

構造式: 191個のアミノ酸からなるペプチド

性状: 本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピンS注 5mg : 1カートリッジ
ノルディトロピンS注 10mg : 1カートリッジ

【主要文献】

- 1) Gustafsson J. : Acta Paediatr.Scand.[Suppl.], **362** : 50, 1989
- 2) Randall R.V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 :
Endocrinology, Vol.I, 1989, W.B.Saunders Company
- 3) 海外(英国)において実施された生物学的同等性試験
- 4) 新美仁男ほか : 小児科臨床, **52** : 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか : 薬理と臨床, **1** : 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか : 基礎と臨床, **21** : 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか : Progr. Med., **9** : 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか : ホルモンと臨床, **43** : 1041, 1995
- 9) Jørgensen, K.D. : Acta Endocrinol., **114** : 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか : ホルモンと臨床, **35** : 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
住所 : 〒100-0005 東京都千代田区丸の内 2-1-1
電話番号 : 0120-180363 (フリーダイヤル)
受付 : 月曜日から金曜日まで (祝祭日・会社休日を除く)
午前9時～午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディベン、Nordi は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードルは Novo Nordisk A/S の登録商標です。

(案)

	承認番号	薬価収載	販売開始	効能追加
5mg	21600AMY00028000	2004年7月	2004年7月	YYYY年 MM月
10mg	21600AMY00029000			
15mg	21800AMY10049000	2006年7月	2006年7月	

ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注5mg
 ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注10mg
 ノルデイトロピン® ノルディフレックス®注15mg

処方せん医薬品^注

ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）製剤

貯法：2～8℃に遮光して保存すること
 使用期限：2年（外箱及び本体に表示の使用期限内に使用すること）
 注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 糖尿病患者〔成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。〕
- (2) 悪性腫瘍のある患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため。〕
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【組成・性状】

1筒（1.5 mL）中

		ノルデイトロピンノルディフレックス注		
		5mg	10mg	15mg
有効成分	ソマトロピン （遺伝子組換え）	5mg	10mg	15mg
添加物	D-マンニトール	60mg	60mg	58.5mg
	レ-ヒスチジン	1.0mg	1.0mg	1.65mg
	フェノール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
	ポリオキシエチレン (160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール	4.5mg	4.5mg	4.5mg
識別（キャップ、カートリッジホルダー及び注入ボタンの色）		黄色	青色	緑色
剤形・性状		注射剤 ^注 本剤は無色澄明の液である。		
pH		6.0～6.3		
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）		0.8～1.1		

注）本剤は成長ホルモンカートリッジが注入器にセットされた（プレフィルド）製剤である。

【効能・効果】【用法・用量】

効能・効果	用法・用量
骨端線閉鎖を伴わない下垂体性小人症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.175mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わないターナー症候群における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
骨端線閉鎖を伴わない軟骨異栄養症における低身長	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.35mgを6～7回に分けて皮下に注射する。
成人成長ホルモン分泌不全症（重症に限る）	通常開始用量として、1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.021mgを6～7回に分けて皮下に注射する。患者の臨床症状に応じて1週間に体重kg当たり0.084mgを上限として漸増し、1週間

	に6～7回に分けて皮下に注射する。なお、投与量は臨床症状及び血清インスリン様成長因子-I(IGF-I)濃度等の検査所見に応じて適宜増減する。ただし、1日量として1mgを超えないこと。
骨端線閉鎖を伴わないSGA（small-for-gestational age）性低身長症	通常1週間に体重kg当たり、ソマトロピン（遺伝子組換え）として0.23mgを6～7回に分けて皮下に注射する。なお、効果不十分な場合は1週間に体重kg当たり0.47mgまで増量し、6～7回に分けて皮下に注射する。

<効能・効果に関連する使用上の注意>

1. 下垂体性小人症
 本剤の下垂体性小人症（成長ホルモン分泌不全性低身長症）への適用は、厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班、成長ホルモン分泌不全性低身長症診断の手引きの診断の基準確実例とすること。
2. ターナー症候群における低身長
 (1)ターナー症候群における低身長への適用基準
 染色体検査によりターナー症候群と確定診断された者で、現在の身長が同年齢の〔標準値-2SD〕以下である場合、又は年間の成長速度が2年以上にわたって標準値の-1.5SD以下である場合。
 (2)ターナー症候群における低身長の治療継続基準
 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
 1)成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
 3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$
 ただし、以上のいずれも満たさないとき、又は骨年齢が15歳以上に達したときは投与を中止すること。
3. 軟骨異栄養症における低身長
 (1)軟骨異栄養症における低身長への適用基準
 現在の身長が同性、同年齢の〔標準値-3SD〕以下である場合。
 (2)軟骨異栄養症における低身長の治療継続基準
 1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。
 1)成長速度 $\geq 4.0\text{cm}/\text{年}$
 2)治療中1年間の成長速度と治療前1年間の成長速度の差が、 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$ の場合
 3)治療2年目以降で、治療中1年間の成長速度が下記の場合
 2年目 $\geq 2.0\text{cm}/\text{年}$
 3年目以降 $\geq 1.0\text{cm}/\text{年}$

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

本剤の成人成長ホルモン分泌不全症への適用は、(1)小児期に成長ホルモン分泌不全症と確定診断されている患者（小児期発症型）、もしくは(2)成人期発症型では頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある患者のうち、厚生労働省難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害調査研究班の「成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療の手引き」において重症と診断された患者とすること。

重症成人成長ホルモン分泌不全症の診断基準

(1)小児期発症型：2種類以上の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値がすべて3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。ただし、頭蓋内器質性疾患の合併ないし既往歴、治療歴、または周産期異常があり、成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある患者では、1種類の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。小児期に成長ホルモン分泌不全症と診断されたものでも、本治療開始前に再度成長ホルモン分泌刺激試験を行い、成長ホルモン分泌不全症であることを確認すること。

(2)成人期発症型：成長ホルモンを含む複数の下垂体ホルモン（あるいは成長ホルモン単独）の分泌低下がある患者で、かつ1種類（成長ホルモンの単独欠損の患者では2種類）の成長ホルモン分泌刺激試験における血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が3ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では15ng/mL以下）であること。

ただし、遺伝子組換え型の成長ホルモンを標準品とした場合は、血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値が1.8ng/mL以下（GHRP-2負荷試験では9ng/mL以下）であること。

[成長ホルモン分泌刺激試験の種類と成人成長ホルモン分泌不全症で重症と診断される血清（血漿）成長ホルモン濃度の頂値]

成長ホルモン分泌刺激物質	ヒト成長ホルモン標準品	
	遺伝子組換え	下垂体抽出
インスリン、アルギニン、グルカゴン、L-DOPA	1.8 ng/mL 以下	3 ng/mL 以下
GHRP-2	9 ng/mL 以下	15 ng/mL 以下

5. SGA性低身長症

(1)SGA性低身長症への適用基準

以下のいずれの基準も満たすこと。

1)出生時

出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満であり、かつ出生時の体重あるいは身長のいずれかが在胎週数相当の〔標準値-2SD〕未満であること。

なお、重症の新生児出生時に身長が測定できないことがあるので、測定されていない場合には出生体重のみで判定すること。

2)治療の開始条件

- ・3歳以上の患者であること
- ・治療開始時点における身長が同性、同年齢の〔標準値-2.5SD〕未満
- ・治療開始前1年間の成長速度が標準成長速度の0SD未満

3)出生後の成長障害が子宮内発育遅延以外の疾患等に起因する患者でないこと。また、成長障害をもたらすと考えられる治療を受けている患者でないこと。

(2)SGA性低身長症の治療継続基準

1年ごとに以下の基準を満たしているかどうかを判定し、いずれかを満たしたときに治療の継続をする。

- 1)成長速度 \geq 4cm/年
- 2)治療中1年間の成長速度と、投与前1年間の成長速度の差が1.0cm/年以上の場合。
- 3)治療2年目以降、増量後の治療中1年間の成長速度が下記の場合

2年目	\geq 2.0 cm/年
3年目以降	\geq 1.0 cm/年

ただし、二次性徴発来後、年間成長速度が2cmを下回るとき、

あるいは骨年齢が男17歳、女15歳以上に達したときは投与を中止すること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)本剤の投与量は、血清 IGF-I 濃度を参照して調整すること。血清 IGF-I 濃度は投与開始後 24 週目までは 4 週間に 1 回、それ以降は 12 週から 24 週間に 1 回の測定を目安とすること。また、副作用の発現等の際は、適宜、血清 IGF-I 濃度を測定し、本剤の減量、一時的な投与中止等適切な処置をとること。
- (2)加齢に伴い生理的な成長ホルモンの分泌量や血清 IGF-I 濃度が低下することが知られている。本剤投与による症状の改善が認められなくなり、かつ本剤を投与しなくても血清 IGF-I 濃度が基準範囲内にある場合は、投与中止を考慮すること。

2. SGA性低身長症

用量の増量にあたっては、 Δ 身長 SD スコア、低身長程度等を考慮して総合的に判断すること（日本小児内分泌学会成長ホルモン委員会、「SGA性低身長症におけるGH治療の実施上の注意」を参照のこと）。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)脳腫瘍（頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、松果体腫等）による下垂体性小人症又は成人成長ホルモン分泌不全症の患者〔成長ホルモンが細胞増殖作用を有するため、基礎疾患の進行や再発の観察を十分に行うこと。〕
- (2)心疾患、腎疾患のある患者〔ときに一過性の浮腫があらわれることがあるので、特に心疾患、腎疾患のある患者に投与する場合には、観察を十分に行うこと。〕
- (3)大孔狭窄のある軟骨異栄養症の患者〔本剤により症状の悪化を助長する可能性があるため、低身長改善の利益が大孔狭窄悪化の不利益を上回ると判断される場合のみ投与を考慮すること。大孔から上部頸椎のMRI等による定期的観察を十分に行い、大孔狭窄の悪化がみられた場合には本剤の投与を中止すること。〕

2. 重要な基本的注意

◇成人成長ホルモン分泌不全症

- (1)成人成長ホルモン分泌不全症患者では脳腫瘍の既往のある患者が多く含まれており、国内及び外国臨床試験において脳腫瘍の再発が報告されているため、脳腫瘍の既往のある患者に本剤を投与する場合は定期的に画像診断を実施し、脳腫瘍の発現や再発の有無を注意深く観察すること。
- (2)本剤の投与中は、血清 IGF-I 濃度が基準範囲上限を超えないよう、定期的に検査を実施すること。検査頻度については、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項を参照すること。
- (3)本剤の投与により血糖値、HbA_{1c}の上昇があらわれることがあるため、定期的に血糖値、HbA_{1c}あるいは尿糖等を測定し、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。（「禁忌」4(1)重大な副作用」の項参照）
- (4)本剤の投与により浮腫、関節痛等があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与量の減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (5)本剤の治療は、内分泌専門医もしくはその指導の下で行うこと。

◇SGA性低身長症

- (1)治療前及び治療中には、IGF-Iを3ヵ月～6ヵ月に1回、HbA_{1c}、空腹時又は随時血糖、TSH、fT₄、骨年齢を6ヵ月～1年に1回測定すること。異常が認められた場合には投与中止を考慮すること。
- (2)SGA性低身長症における本剤の治療は、小児内分泌専門医等の本疾患に関する専門家もしくはその指導の下で行うこと。

3. 相互作用

【併用注意】併用に注意すること

薬剤名等	臨床症状	機序

糖質コルチコイド	成長ホルモンの成長促進作用が抑制されることがある。	糖質コルチコイドが成長抑制作用を有するため。
インスリン	インスリンの血糖降下作用が減弱することがある。	成長ホルモンが抗インスリン様作用を有するため。

4. 副作用

◇下垂性小人症

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、1,265例中63例(4.98%)に臨床検査値異常を含む副作用が93件認められた。

◇ターナー症候群における低身長

承認時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査(再審査終了時点)において、231例中41例(17.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が65件認められた。

◇軟骨異常栄養症における低身長

承認時までの臨床試験(59例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は11件/7例(11.9%)に認められた。

また、特別調査(1997年4月22日から2003年2月28日までの集計)(258例)において、副作用(臨床検査値異常を含む)は171件/66例(25.6%)に認められた。

◇成人成長ホルモン分泌不全症

承認時までの臨床試験(180例)において副作用(臨床検査値異常を含む)は413件/115例(63.9%)に認められた。主な副作用は関節痛39件/25例(13.9%)、末梢性浮腫36件/32例(17.8%)、浮腫24件/19例(10.6%)であった。

◇SGA性低身長症

国内臨床試験における安全性評価対象例において82例中26例(31.7%)に臨床検査値異常を含む副作用が45件認められた。

主な副作用は関節痛9件/5例(6.1%)、四肢痛7件/6例(7.3%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **○脚の悪化(頻度不明)**: ○脚を合併した軟骨異常栄養症患者に本剤を投与したところ、○脚が悪化し、手術を受けた症例が報告されている。このような患者に本剤を投与する場合には、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **けいれん(頻度不明)**: けいれんがあらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 3) **甲状腺機能亢進症(頻度不明)**: 甲状腺機能亢進症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 4) **ネフローゼ症候群(頻度不明)**: ネフローゼ症候群(浮腫、尿蛋白、低蛋白血症)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) **糖尿病(頻度不明)**: 耐糖能低下があらわれ、糖尿病を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明
過敏症(注1)	そう痒(症)、発疹(蕁麻疹、紅斑等)	注射部位発赤	
内分泌	耐糖能低下(注2)、T ₃ 値の増加及び減少、T ₄ 値の増加及び減少、TSH上昇及び低下	甲状腺機能低下症(注3)	
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇		
消化器	腹痛	嘔気、嘔吐	
筋・骨格系	関節痛・下肢痛等の成長痛、筋痛、筋骨格硬直、背部痛、四肢痛、筋痙	有病性外脛骨、exostosis、大腿骨骨頭汙り症、大腿骨	関節硬直(注4)

	縮、側弯症等の脊柱変形の進行	骨頭壊死、踵骨骨端炎、周期性四肢麻痺	
投与部位	注射部位の熱感・疼痛	注射部位の硬結、皮下脂肪の消失	
神経系	頭痛、倦怠感、感覚障害(しびれ、錯感覚、感覚鈍磨等)	手根管症候群、頭蓋内圧亢進に伴う乳頭浮腫・視覚異常・頭痛・悪心・嘔吐(注5)	
その他	LDH上昇、白血球数上昇、好酸球増多、遊離脂肪酸上昇、血清P上昇、尿潜血・顕微鏡的血尿、蛋白尿、A1-P上昇、CK(CPK)上昇、浮腫	ミオグロビン上昇	

(注1) 発現した場合には投与を中止すること。

(注2) 定期的に尿糖等の検査を実施することが望ましい。

(注3) 甲状腺機能低下症があらわれ、あるいは悪化し、本剤による治療効果が低下することがあるので、甲状腺機能を定期的に検査し、このような場合には適当な治療を行うことが望ましい。

(注4) 外国のみで報告

(注5) 発現した場合には本剤の投与を中止するか、減量すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では、生理機能が低下している。また、外国において、成人成長ホルモン分泌不全症患者における成長ホルモン維持用量は加齢に伴い減少することが報告されている。そのため、高齢者に使用する場合は、投与量の減量あるいは投与中止も考慮に入れて、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

7. 過量投与

過量投与により最初は血糖低下が、次いで血糖上昇が認められることがある。長期の過量投与により先端巨大症の症状が認められることがある¹⁾²⁾。

8. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け保存し35日以内に使用すること。

(2) 皮下注射時

皮下注射する場合には、注射部位を上腕、大腿、腹部、臀部等広範に求め、順序よく移動し、同一部位に短期間内に繰り返し注射しないこと。

(3) その他

1) 本剤の使用にあたっては必ず添付の使用説明書を読むこと。また、JIS T 3226-2に適合するJIS A形(型)専用注射針(使用例として、ペンニードル)を用いて使用すること。
[本品の品質はペンニードルを使用して確認している。]

2) 使用済みの本剤を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3) 使用中に液が変色した場合は使用しないこと。

4) カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。

5) 1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

9. その他の注意

(1) ヒト成長ホルモンと白血病の因果関係は明らかではないが、ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に白血病があらわれたとの報告があるので、定期的に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。白血病、悪性腫瘍を発生しやすい先天異常、免疫不全症候群等の基礎疾患のある

患者、脳腫瘍などによる放射線治療歴のある患者、抗がん薬や免疫抑制薬の投与歴のある患者、治療開始時の血液像に異常がある患者に投与する場合には、特に患者の状態を観察すること。

- ヒト成長ホルモンの投与を受けた患者に脳腫瘍が再発したとの報告がある。
- 成人成長ホルモン分泌不全症患者に、本剤と本剤以外のホルモン剤を併用する場合には、併用するホルモン剤が血清 IGF-I 濃度に影響を及ぼすことがあるため、慎重に血清 IGF-I 濃度をモニタリングすること。
- 連続投与した場合、ヒト成長ホルモンに対する抗体が生じることがある。抗体の産生により効果の減弱がみられる場合には、投与を中止し、適宜他の治療法を考慮すること。
- ラットを用いた妊娠前、妊娠初期投与試験において、高投与量群で交尾率及び妊娠率の低下が報告されている。

【薬物動態】

健康成人に、ヒト成長ホルモン体表面積 m^2 あたり2.5 mg (約0.08 mg/kg) を皮下注射した場合の体内薬物動態のパラメータは以下のとおりである (外国試験)¹⁾。

	n	Cmax(ng/mL) (幾何平均値,SD)	Tmax(hr) (中央値,SD)	AUC(ng·hr/mL) (幾何平均値,CV)
ノルディトロピン S注5mg	24	46.06; 14.45	4.12; 1.16	406.79; 22.55
ノルディトロピン S注10mg	25	45.18; 14.05	4.13; 1.52	392.18; 23.20
ノルディトロピン S注15mg ⁽²⁾	27	42.39; 12.96	4.10; 1.23	396.90; 25.20

注) 日本国内では販売していない。

【臨床成績】

1. 下垂体性小人症

(ノルディトロピンS注5mg投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁴⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	9	4.0±2.4	—	9.2±2.9
有	28	—	7.0±2.4	6.7±1.9

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ペン用ノルディトロピン24IU投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週5~7回に分けて皮下投与した⁵⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	10	3.9±0.7	—	10.3±2.5
有	11	—	6.8±1.4	7.0±1.1

注) 試験期間6ヵ月の身長伸びを1年間の身長伸びに換算し求めた。

(ノルディトロピン注射用4IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

0.5国際単位 (0.175mgに相当) /kg/週を週2~4回に分けて皮下投与又は筋肉内投与した⁶⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)		
		未治療時	前治療時	治療初年度
無	23	3.4±1.3	—	8.2±1.6
有	23	3.5±1.4	6.8±1.6	6.9±1.9

注) 試験期間12ヵ月未満の例で1年間の身長伸びに換算し求めた。

2. ターナー症候群における低身長

(ノルディトロピン注射用4 IU.又はノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁷⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)	
		未治療時	治療初年度
無	41	3.7±1.0	7.2±1.3

3. 軟骨異常症における低身長

(ノルディトロピン注射用12IU.投与による臨床効果)

1.0国際単位 (0.35mgに相当) /kg/週を週6~7回に分けて皮下投与した⁸⁾。

治療歴	対象人数	成長速度 (平均値±SDcm/年)			
		未治療時	前治療時	治療初年度	
無	19	3.9±1.2	—	6.7±1.2	
有	2~5ヵ月	2	4.2±0.6	10.3±5.1	7.3±2.1
	6~11ヵ月	4	3.9±1.7	7.3±1.0	5.2±1.2
	12~18ヵ月	9	4.1±1.8	6.5±1.1	4.9±0.8

4. 成人成長ホルモン分泌不全症

1) 比較対照試験

GH 分泌刺激試験により GH 頂値が 3ng/mL 未満であった成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週を皮下投与した。

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	本剤 (n=56)	10.28±4.15	8.85±4.44	-16.16±1.81	-17.82 (-22.90, -12.74) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	9.85±4.13	9.97±4.27	1.66±1.84	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	24 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD ス コア	本剤 (n=56)	-2.16±1.33	1.16±1.92	3.35±0.17	3.34 (2.87, 3.81) p<0.0001
	プラセボ (n=54)	-2.47±1.11	-2.44±1.26	0.01±0.17	

2) 長期投与試験

比較対照試験を完了した成人成長ホルモン分泌不全症患者を対象に皮下投与した。

-用量調整群: 0.021mg/kg/週から投与を開始し、臨床症状及び血清 IGF-I 濃度を参照して用量を調整

-固定用量群: 0.021mg/kg/週~0.084mg/kg/週

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化率 (%)	群間差 (95%信頼区間) p 値
躯幹部 体脂肪 量(kg)	用量調整群 (n=65)	9.37±3.77	8.73±4.15	-8.12±2.36	1.23 (-7.03, 9.48) p=0.7684
	固定用量群 (n=31)	9.79±5.26	9.15±5.71	-9.35±3.42	

項目	投与群	試験開始 (平均値±SD)	48 週後 (平均値±SD)	変化量	群間差 (95%信頼区間) p 値
血清 IGF-I SD ス コア	用量調整群 (n=69)	-0.54±2.52	0.27±1.52	0.90±0.18	-0.48 (-1.11, 0.15) p=0.1312
	固定用量群 (n=34)	-0.94±2.28	0.59±1.86	1.38±0.26	

5. SGA性低身長症

SGA 性低身長小児を対象に 0.033 mg/kg/日 (0.23 mg/kg/週に相当) 又は 0.067 mg/kg/日 (0.47 mg/kg/週に相当) を 208 週間皮下投与した。

1) 身長 SD スコアの変化量

項目	投与群	52 週後	104 週後	208 週後
		0.23 mg/kg/週	0.55±0.05 (n=33)	0.79±0.07 (n=33)
Δ身長 SD スコア	0.47 mg/kg/週	0.89±0.05 (n=34)	1.39±0.07 (n=34)	1.92±0.09 (n=29)
	無治療群	0.08±0.08 (n=15)	—	—

最小二乗平均±SE

2) 身長 SD スコア及び成長速度 SD スコアの経時推移

項目	投与群	ベースライン	52 週後	104 週後	156 週後	208 週後
身長 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-2.95±0.62 (n=33)	-2.43±0.67 (n=31)	-2.19±0.72 (n=31)	-1.99±0.79 (n=27)	-1.88±0.78 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.90±0.67 (n=34)	-2.02±0.78 (n=34)	-1.41±0.69 (n=32)	-1.12±0.71 (n=29)	-0.91±0.72 (n=28)
成長速 度 SD スコア	0.23 mg/kg/週	-1.70±0.99 (n=33)	2.47±1.93 (n=31)	1.11±1.24 (n=31)	0.69±1.09 (n=27)	0.28±1.33 (n=27)
	0.47 mg/kg/週	-2.03±1.45 (n=34)	4.79±1.94 (n=34)	2.89±1.13 (n=32)	2.16±1.59 (n=29)	1.47±1.87 (n=28)

平均±SD

【薬効薬理】

1. 身体成長促進作用

下垂体摘出ラットによる体重増加、脛骨成長及び軟骨成長を検討した各試験において、下垂体より抽出したヒト成長ホルモン製剤とほぼ同等の身体成長促進作用を示す⁹⁾。

2. ソマトメジンC増強作用

健康成人において血中のソマトメジンC濃度を有意に上昇させることが認められている¹⁰⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ソマトロピン（遺伝子組換え） [命名法：JAN]

somatropin (genetical recombination) [命名法：JAN]

化学名：ヒト成長ホルモン（遺伝子組換え）

Growth Hormone Human (genetical recombination)

分子式：C₉₉₀H₁₅₂₈N₂₆₂O₃₀₀S₇

分子量：22,125

構造式：191個のアミノ酸からなるペプチド

性状：本品は白色の粉末である。

【包装】

ノルディトロピン ノルディフレックス注 5 mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 10 mg：1筒

ノルディトロピン ノルディフレックス注 15 mg：1筒

【主要文献】

- 1) Gustafsson J. : Acta Pediatr.Scand.[Suppl.], 362 : 50, 1989
- 2) Randall R.V. : Acromegaly and Gigantism, Chapter 26 : Endocrinology, Vol.I,1989, W.B.Saunders Company
- 3) 海外（英国）において実施された生物学的同等性試験
- 4) 新美仁男ほか：小児科臨床, 52 : 923, 1999
- 5) 高野加寿恵ほか：薬理と臨床, 1 : 71, 1991
- 6) 高野加寿恵ほか：基礎と臨床, 21 : 6812, 1987
- 7) 高野加寿恵ほか：Progr. Med., 9 : 1236, 1989
- 8) 清野佳紀ほか：ホルモンと臨床, 43 : 1041, 1995
- 9) Jørgensen,K.D. : Acta Endocrinol., 114 : 124, 1987
- 10) 高野加寿恵ほか：ホルモンと臨床, 35 : 1265, 1987

【文献請求先及び問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室

住所：〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1

電話番号：0120-180363（フリーダイヤル）

受付：月曜日から金曜日まで（祝祭日・会社休日を除く）

午前9時～午後6時

ノルディトロピン、Norditropin、ノルディフレックス、NordiFlex は Novo Nordisk Health Care AG の登録商標です。ペンニードルは Novo Nordisk A/S の登録商標です。